

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

REC'D 14 JAN 2000

PCT/JP 99/06491

日本特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

9.11.99

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1998年11月20日

出願番号
Application Number:

平成10年特許願第331274号

出願人
Applicant(s):

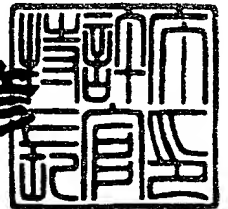
明治製菓株式会社

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年12月24日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近藤隆彦



出証番号 出証特平11-308964

【書類名】	特許願
【整理番号】	PM1490
【提出日】	平成10年11月20日
【あて先】	特許庁長官殿
【国際特許分類】	A61K
【発明の名称】	ベンゾオキサゾール誘導体及びそれを有効成分とする医薬組成物
【請求項の数】	11
【発明者】	
【住所又は居所】	神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内
【氏名】	塩川 宗二郎
【発明者】	
【住所又は居所】	神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内
【氏名】	佐藤 康夫
【発明者】	
【住所又は居所】	神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内
【氏名】	泉 政明
【発明者】	
【住所又は居所】	神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内
【氏名】	吉田 諭
【発明者】	
【住所又は居所】	神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内
【氏名】	村上 博志

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社
薬品総合研究所内

【氏名】 曾根田 智子

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社
薬品総合研究所内

【氏名】 新里 鉄太郎

【特許出願人】

【識別番号】 000006091

【氏名又は名称】 明治製菓株式会社

【代表者】 北里 一郎

【電話番号】 03-3273-3357

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008305

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

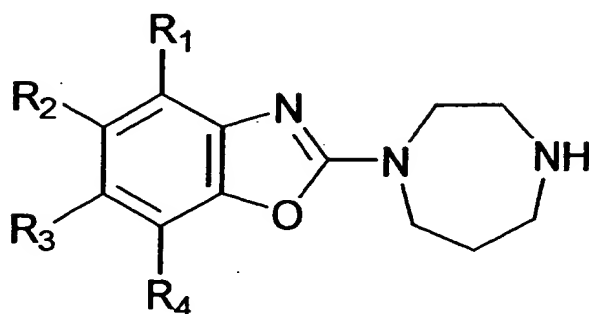
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ベンゾオキサゾール誘導体及びそれを有効成分とする医薬組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (1)

【化 1】



(1)

【式中、 $R_1 \sim R_4$ は同一あるいは異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、置換あるいは無置換の低級アルキル基、置換あるいは無置換の低級アルケニル基、置換あるいは無置換のアミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、置換あるいは無置換のアルキルオキシカルボニル基、置換あるいは無置換のアルキルカルボニルオキシ基、置換あるいは無置換のカルバモイル基、置換あるいは無置換のアルキルオキシカルボニルオキシ基（低級アルキル基、低級アルケニル基、アルキルオキシカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基及びアルキルオキシカルボニルオキシ基の置換基は、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基及びシアノ基よりなる群から選択される基であり、アミノ基及びカルバモイル基の置換基は、直鎖または分岐の低級アルキル基、直鎖または分岐の低級アルケニル基及びアミノ保護基よりなる群から選択される基である。）を示し、また $R_1 \sim R_4$ のいずれか2つの基が互いに結合して環状構造をとってもよく、炭素原子のみあるいは、炭素原子とヘテロ原子1～2つからなる4～6員環を示し、さらには $R_1 \sim R_4$ によって環を構成する部分のうちの炭素原子のひとつが酸化されているカルボニル基を示してもよい。（ただし、 $R_1 \sim R_4$ のすべてが水素原子で表される化合物は除く。）】で表される化合物、その製薬学的に許容される塩またはその溶媒和物。

種またはその製薬学的に許容される塩もしくはその溶媒和物を含有してなることを特徴とする医薬組成物。

【請求項5】5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メチルベンゾオキサゾールまたはその製薬学的に許容される塩もしくはその溶媒和物を含有してなることを特徴とする請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】請求項1～請求項5のいずれか一項に記載の化合物の少なくとも1種またはその製薬学的に許容される塩もしくはその溶媒和物を含有してなることを特徴とするセロトニン5-HT₃受容体拮抗作用薬。

【請求項7】請求項1～請求項5のいずれか一項に記載の化合物の少なくとも1種またはその製薬学的に許容される塩もしくはその溶媒和物を含有してなることを特徴とするセロトニン5-HT₃受容体部分活性作用薬。

【請求項8】請求項1～請求項5のいずれか一項に記載の化合物の少なくとも1種またはその製薬学的に許容される塩もしくはその溶媒和物を含有してなることを特徴とする過敏性腸症候群の予防及び治療薬。

【請求項9】請求項1～請求項5のいずれか一項に記載の化合物の少なくとも1種またはその製薬学的に許容される塩もしくはその溶媒和物を含有してなることを特徴とする消化管機能障害の予防及び治療薬。

【請求項10】請求項1～請求項5のいずれか一項に記載の化合物の少なくとも1種またはその製薬学的に許容される塩もしくはその溶媒和物を含有してなることを特徴とする下痢の予防及び治療薬。

【請求項11】請求項1～請求項5のいずれか一項に記載の化合物の少なくとも1種またはその製薬学的に許容される塩もしくはその溶媒和物を含有してなることを特徴とするの制吐薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、セロトニン5-HT₃受容体拮抗作用とセロトニン5-HT₃受容体部分活性作用を有するベンゾオキサゾール誘導体、またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物及びそれらの医学的用途、とりわけ

過敏性腸症候群、消化管機能障害もしくは下痢の症状の予防薬または治療薬、並びに制吐薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

セロトニン〔5-ヒドロキシトリプタミン（以下「5-HT」と略記することもある。）〕は体内の神経伝達物質であり、その受容体には7種のサブタイプ（5-HT₁～5-HT₇）が存在することが知られている。そのうち、5-HT₃受容体がシスプラチン等の制癌剤や放射線治療に伴う副作用としての悪心、嘔吐に関与することが明らかとなり、その5-HT₃受容体拮抗薬が制吐薬として臨床に用いられている。具体的にはグラニセトロン〔Sanger, G. J. ら、Eur. J. Pharmacol. 159, 113-124 (1989)〕、オンダセトロン（GR38032F）〔Butler, A. ら、Br. J. Pharmacol. 94, 387-412 (1988)〕、トリピセトロン〔Richardson, B. P. ら、Nature, 316, 136-131 (1985)〕がある。さらに最近、これらの5-HT₃受容体拮抗作用を有する化合物が過敏性腸症候群等の予防及び／または治療に有効であることが報告されて〔Greenshaw, A. J. ら、Drugs 53, 20-39 (1997) 及び Greenshaw, A. J. ら、Trends Pharmacol. Sci. 14, 265-270 (1993)〕、現在アロセトロン（特開平1-151578号）の開発が検討されている。

【0003】

しかしながら、過敏性腸症候群あるいは消化管機能障害の予防及び／または治療薬として消化管に対して5-HT₃受容体拮抗作用のみを有する化合物を投与した場合、下痢は抑制するが、副作用として便秘が生じやすいという問題がある。この問題を解決する一手段として、本発明者らは、5-HT₃受容体拮抗作用に加えて5-HT₃受容体活性作用をも併せ持つベンゾオキサゾール誘導体を見出して来た（特開平10-29987号）。同様に5-HT₃受容体拮抗作用と5-HT₃受容体活性作用を併せ持つ化合物として、MKC-733（特開平5-310747号）及びRS-056812-198〔J. A. VanHoof

tら、Eur. J. Pharmacol. 322, 229-233 (1997)
] が現在までに開示されている。

【0004】

しかしながら、これらの化合物のなかに過敏性腸症候群もしくは消化管機能障害の予防及び／または治療薬として用いた場合に、強力な下痢の抑制作用を示し、副作用である便秘を回避でき、かつ生体内で比較的代謝を受けにくい化合物の報告例はなく、そのような化合物の出現が望まれている。

【0005】

【本発明が解決しようとする課題】

消化管機能調整薬として5-HT₃受容体拮抗作用のみを有する化合物を投与した場合に生じる副作用である便秘を回避する為、5-HT₃受容体拮抗作用に加えて5-HT₃受容体活性作用をも併せ持ち、かつ生体内で比較的代謝を受けにくいベンゾオキサゾール誘導体を見出し、過敏性腸症候群、消化管機能障害の症状（特に排便異常、腹痛、腹部不快感、腹鳴、おくび、むねやけ等）もしくは下痢の症状の予防または治療薬、並びに制吐薬を提供することを課題とした。

【0006】

【課題を解決する為の手段】

本発明者らは、5-HT₃受容体拮抗作用のみを有するのではなく、5-HT₃受容体活性作用をも併せ持つベンゾオキサゾール誘導体をすでに見いだしている（特開平10-29987号）。しかし、本発明者らは、それに満足せずに、残された上記課題を解決すべく、更に鋭意研究を進め本発明を完成した。

【0007】

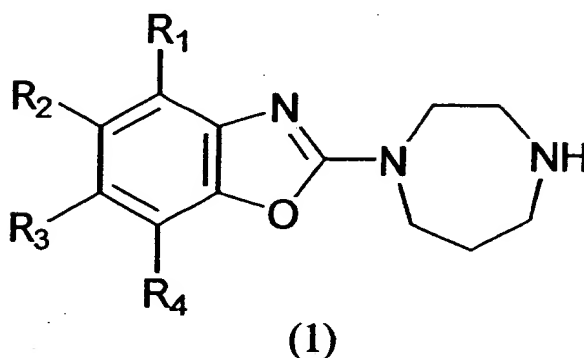
すなわち、式（1）で表されるベンゾオキサゾールについて5-HT₃受容体活性作用の指標となるモルモット摘出回腸収縮作用、下痢の治療の指標となるラットストレス負荷による下痢の抑制作用、副作用である便秘を回避する指標となる正常マウス排便（大腸輸送能）に及ぼす影響により判定する評価実験系に加えて、in vitro系でのヒト肝における代謝活性試験及び安全性試験（復帰突然変異試験）の各種試験を行った結果、ある種の化合物が特開平6-345744号ですでに開示されている化合物よりも5-HT₃受容体拮抗作用と5-HT

T₃受容体活性作用が明らかに強く、特開平10-29987号ですでに開示されている化合物よりも *in vivo* 試験（下痢の抑制作用及び正常マウス排便（大腸輸送能）に及ぼす影響）で優れており、尚且つ優れた代謝安定性を有することを見出した。

【0008】

すなわち本発明は、一般式（1）

【化3】



〔式中、R₁～R₄は同一あるいは異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、置換あるいは無置換の低級アルキル基、置換あるいは無置換の低級アルケニル基、ニトロ基、置換あるいは無置換のアミノ基、カルボキシ基、置換あるいは無置換のアルキルオキシカルボニル基、置換あるいは無置換のアルキルカルボニルオキシ基、置換あるいは無置換のカルバモイル基、置換あるいは無置換のアルキルオキシカルボニルオキシ基を示すか、R₁～R₄のいずれか2つの基が互いに結合して環状構造をとってもよく、炭素原子のみあるいは、炭素原子とヘテロ原子1～2つからなる4～6員環を示し、さらにはR₁～R₄によって環を構成する部分のうちの炭素原子のひとつが酸化されているカルボニル基を示してもよい。ただし、R₁～R₄のすべてが水素原子で表される化合物は除く。〕で表される化合物、その製薬学的に許容される塩、その溶媒和物またはその医薬組成物である。

【0009】

本明細書においてハロゲン原子とは例えば、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子を意味する。R₁～R₄として選択される低級アルキル基またはR₁～R₄に選択

される基の置換基として用いられる低級アルキル基とは、直鎖または分岐の $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を意味し、 $R_1 \sim R_4$ として選択される低級アルケニル基または $R_1 \sim R_4$ に選択される基の置換基として用いられる低級アルケニル基とは、直鎖または分岐の $C_2 \sim C_4$ のアルケニル基を意味する。低級アルキル基、低級アルケニル基、アルキルオキシカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基及びアルキルオキシカルボニルオキシ基の置換基は、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、カルボキシ基、カルバモイル基、シアノ基等よりなる群から選択される基である。低級アルコキシ基とは、直鎖または分岐の $C_1 \sim C_4$ のアルキルオキシ基あるいは直鎖または分岐の $C_1 \sim C_4$ のアルケニルオキシ基を意味する。アミノ基及びカルバモイル基の置換基は、直鎖または分岐の $C_1 \sim C_4$ アルキル基、直鎖または分岐の $C_2 \sim C_4$ アルケニル基及びT. W. Green著〔(John Wiley and Sons), 1991年〕の"Protecting Group in Organic Synthesis"にアミノ基の保護基として記載されている基よりなる群から選択される基である。 $R_1 \sim R_4$ のいずれか2つの基が互いに結合して形成される4～6員環としては、シクロペンタン環やシクロヘキサン環のごとき飽和の環状アルキル基、テトラヒドロフラン環やピロリジン環等の飽和複素環、さらに、 $R_1 \sim R_4$ によって環を構成する部分のうちの炭素原子のひとつが酸化されているカルボニル基である場合は、 γ -ラクトン環や γ -ラクタム環等よりなる群から選択される環である。

【0010】

本発明のより具体的な好ましい化合物としては、5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メチルベンゾオキサゾール、5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メトキシベンゾオキサゾール、5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-6-メチルベンゾオキサゾール、5-クロロ-7-エチル-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール、5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-ヒドロキシメチルベンゾオキサゾール、7-アセトアミノ-5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾールまたはこれらの製薬学的に許容される塩もしくはこれらの溶媒和物があげられ、特に好ましくは、5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メチルベンゾオキサゾール

ールである。

【0011】

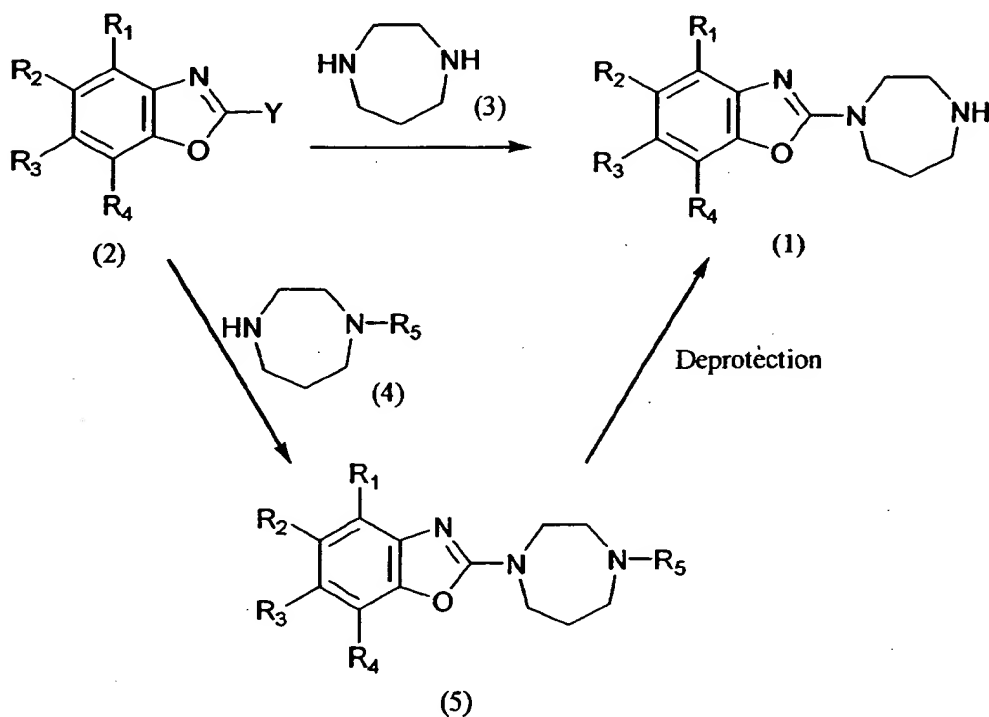
【発明の実施の形態】

式(1)の化合物の製造

本発明の式(1)の化合物は、種々の方法によって製造されるが、以下に示す代表的な2つの方法(a法、b法)により製造される。

【0012】

【化4】



【0013】

a法: 式(2) [式中、 $R_1 \sim R_4$ は式(1)と同じ意味を示す。Yはハロゲン原子、チオール基、p-トルエンスルホニル基あるいはトリフルオロメタンスルホニル基等の脱離基を示す。]の化合物を溶媒中でホモピペラジン(3)と反応せしめることにより式(1)を得る。

【0014】

溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、N、N-ジメ

チルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。反応温度は $-50 \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 150^{\circ}\text{C}$ の範囲から選ばれ、反応時間は5分から48時間、好ましくは30分 \sim 20時間の範囲で行われる。反応を促進する目的あるいは温和な条件で反応を行う目的で、本反応に添加物（例えばトリエチルアミンなど）を加えて反応を行ってもよい。

【0015】

b法：式(2) [式中、 $R_1 \sim R_4$ 及びYは、上記a法の場合と同意である。] の化合物を、式(4) [式中、 R_5 は容易に保護・脱保護できるアミノ基の保護基を示し、例えば、T. W. Green著 (John Wiley and Sons), 1991年) の“Protecting Group in Organic Synthesis”に記載されている保護基を意味する。] で示される1つのアミノ基を保護したホモピペラジン(4)と溶媒中反応せしめることにより式(5) [式中、 $R_1 \sim R_4$ は式(2)において $R_1 \sim R_4$ が選択される群より選択される。 R_5 は式(4)の場合と同意である。] を得る。溶媒・反応温度・反応時間・添加物についてはa法と同様である。その後、保護基である R_5 をしかるべき方法により除去することにより式(1)を得る。

【0016】

a法あるいはb法によって製造された式(1)あるいは式(5)において、それぞれの置換基($R_1 \sim R_4$)に官能基変換を施し、本発明の範囲内である別なる化合物に誘導することも可能である。

【0017】

式(1)の化合物の用途/医薬組成物

本発明による式(1)で表される化合物は、 5-HT_3 受容体拮抗作用及び 5-HT_3 受容体活性作用を有し、ヒト肝において代謝を受け難い利点を有する。したがって、本発明は、 5-HT_3 受容体拮抗作用薬及び 5-HT_3 受容体活性作用薬として 5-HT_3 が関与する疾患の予防薬及び治療薬として用いることができる。 5-HT_3 が関与する疾患とは、過敏性腸症候群、消化管機能障害、頭痛、神経痛、不安症状、うつ病、精神病、シスプラチン等の制ガン剤や放射線照射に起因する嘔吐等が挙げられる。本発明による式(1)で表される化合物は、5

5-HT₃受容体拮抗作用に加えて5-HT₃受容体活性作用を有する5-HT₃受容体部分活性作用を示すため、便秘の副作用無しに、過敏性腸症候群や消化管機能障害もしくは下痢の症状を改善する予防または治療薬として、また制吐薬としても有用である。

【0018】

本発明による式(1)で表される化合物は、遊離塩基の形または製薬学的に許容される塩の形とすることができる。そのような塩としては、製薬学的に許容される非毒性塩を挙げられる。好適には、フッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等のハロゲン化水素酸塩、硫酸、硝酸、リン酸、過酸化水素酸、炭酸等の無機酸塩、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、安息香酸、マンデル酸、酪酸、マレイン酸、プロピオン酸、ギ酸、リンゴ酸等の有機カルボン酸塩、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸塩、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のアルキルスルホン酸塩あるいはアリールスルホン酸塩が挙げられる。このような式(1)の化合物の塩は、対応する遊離塩基と同力価の活性を示す。したがって、本発明は式(1)で表される化合物及びその酸付加塩を含むものである。

【0019】

さらに本発明では、ヒト及びヒト以外の動物に投与され、式(1)で表される化合物またはそれらの製薬学的に許容される塩もしくはそれらの溶媒和(例えば水和物)から選択される少なくとも1種の化合物を含有し、かつ、いずれかの好都合な経路による投与のために処方される医薬組成物も提供する。

【0020】

好都合な経路とは経口及び非経口(例えば血管・組織内投与、粘膜適用・体表適用)のいずれかの投与経路とし、1種類以上の製薬学的に許容される担体及び/または賦形剤を用いて、式(1)に記載の化合物及び/またはその製薬学的に許容される塩及び/またはその溶媒和物(例えば水和物)の少なくとも1種を含有する薬剤組成物を用いて常法により処方することができる。

【0021】

具体的には、経口剤としては、錠剤、カプセル剤、丸剤、散在、顆粒剤、細粒

剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、液剤及び水剤等が挙げられ、非経口剤としては、静注、筋注及び皮下注等の注射剤、植込剤、直腸座剤、軟膏剤、硬膏剤または粘着テープ剤等が挙げられる。また注射剤では、必要により緩衝剤（例えば酢酸塩、クエン酸塩、リン酸塩等）、pH調整剤（例えば炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、塩酸等）、安定化剤として抗酸化剤（例えばアスコルビン酸、亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム等）や保存剤（例えばベンジルアルコール、クロロブタノール、p-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル、フェノール等）を添加することができる。これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤等を用いて常法により製造することができる。

【0022】

使用可能な無毒性の賦形剤としては、例えば、乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ソルビット、結晶セルロース等が、崩壊剤としては例えば、デンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、炭酸カルシウム、デキストリン等が、結合剤としては例えば、ジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等が、滑沢剤としては例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化油等が、着色剤としては例えばブリリアントブルー、エリスロシン、タートラジン等が挙げられる。

【0023】

本発明による式（1）で表される化合物は他の治療薬と組み合わせて投与することもできる。例えば過敏性腸症候群を目的として使用する場合、オピオイド（ロベラミドやトリメプチン等）、抗コリン剤（臭化プリフィニウムや臭化チキジニウム等）、ドーパミン拮抗剤（ドンペリドンやスルピリド等）、整腸剤、抗不安剤（ベンゾジアゼピン系薬剤等）及び抗うつ剤（デシプラミン、アミトリプチンやトリミプラミン等）等と適宜併用しても良い。また消化管機能調整、胃腸運動障害、悪心及び嘔吐の治療の場合には、本発明による式（1）で表される化合物はヒスタミン H_2 受容体拮抗剤（シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、スホチジン、ニザチジン及びロキサチジン等）または抗分泌剤（オメプラゾール等の $H^+ K^+ ATP$ アーゼ阻害剤）等と適宜併用投与することも可能である。

【0024】

医薬組成物中の本発明化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、通常組成物中、0.05～50重量%、好ましくは0.1～20重量%程度である。

【0025】

投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度等を考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常、過敏性腸症候群もしくは消化管機能障害の予防薬または治療薬として用いられる場合は、成人1日あたり、活性成分0.001～100mg、好ましくは、0.01～50mg/単位用量を1日1回または数回に分けて投与する。

【0026】

【実施例】

本発明は以下の実施例で詳しく説明するが、これらは単なる実施例であって本発明を限定するものではない。さらに本発明の範囲を逸脱しない範囲で、種々の変形及び修正が可能であることは言うまでもない。

【0027】

なお、実施例中のNMRデータは400MHz NMRを用い、TMSを標準としたときの値を示した。また、実施例で使用する原料化合物及び評価対照化合物の製法を参考例に示した。

【0028】参考例1

5-クロロ-2-メルカプト-7-メトキシベンゾオキサゾール(a) 4-クロロ-2-メトキシフェノール

2-メトキシフェノール (5.0g)、2-アミノピリジン (0.3g) 及び塩化チオニル (3.24 mL) をトルエン (100 mL) 中、70℃で19時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧下留去して標題の化合物 (6.6g) を油状物質として得た。

【0029】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.86 (3H, s), 5.20 (1H, br), 6.83 (3H, m).

MS (EI): m/z 158 (M^+)

【0030】

(b) 4-クロロ-2-ニトロ-6-メトキシフェノール

4-クロロ-2-メトキシフェノール (1.77 g) を酢酸 (18 mL) に溶解し、別途調製した硝酸溶液 (70%の硝酸 (1.88 mL) と酢酸 (5 mL) の混液) を攪拌下、氷冷にて加えた。室温にて1時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し水で洗浄した。酢酸エチル層は無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 4 : 1 v/v) にて精製して標題の化合物 (1.8 g) を得た。

【0031】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.95 (3H, s), 7.10 (1H, d, $J = 3.0 \text{ Hz}$), 7.70 (1H, d, $J = 3.0 \text{ Hz}$).

MS (TPS) : m/z 203 (M^+)

【0032】

(c) 5-クロロ-2-メルカプト-7-メトキシベンゾオキサゾール

アルゴン気流下4-クロロ-2-ニトロ-6-メトキシフェノール (1.77 g) の酢酸エチル (17 mL) 溶液にプラチナ オン スルヒド カーボン (0.18 g) を懸濁させる。反応系内を水素ガスに置換した後、24時間激しく攪拌した。プラチナ オン スルヒド カーボンをセライトを用いて濾別した後、溶媒を減圧下留去した。得られた粗生成物をエタノール (30 mL) に溶解し、二硫化炭素 (15 mL) と水酸化カリウム (0.58 g) を加えて、60℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水 (30 mL) 加え濃塩酸でpHを4に調整した。析出した固体を濾取し、減圧下40℃で5時間乾燥して標題の化合物 (1.87 g) を得た。

【0033】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.88 (3H, s), 6.72 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 6.82 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$).

MS (TPS) : m/z 216 ($\text{M}^+ + 1$)

【0034】 参考例2

5-クロロ-7-ヒドロキシメチル-2-メルカプトベンゾオキサゾール(a) 5-クロロ-3-ニトロサリチル酸エチルエステル

5-クロロサリチル酸 (5.0 g) のエタノール (50 mL) に濃硫酸 (2.0 mL) を加え、24 時間加熱還流した。エタノールを減圧下留去した後、得られた油状物質を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。酢酸エチル層は水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、5-クロロサリチル酸エチルエステル (5.3 g) を得た。これを無水酢酸 (40 mL) 中で、氷冷下、70% 硝酸 (7.2 mL, $d = 1.42$) で処理した。同温度で6時間攪拌した後、反応混合物を氷水に注ぎ、析出した結晶を濾取した。結晶を水で洗浄後、減圧下に乾燥して標題の化合物 (1.48 g) を得た。

【0035】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 4.42 (2H, q, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J = 2.7 \text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J = 2.7 \text{ Hz}$), 11.93 (1H, s).

【0036】

(b) 5-クロロ-7-エトキシカルボニル-2-メルカプトベンゾオキサゾール

5-クロロ-3-ニトロサリチル酸エチルエステル (1.0 g) を酢酸エチル (10 mL) エタノール (10 mL) の混合液に溶解し、プラチナ オン スルヒド カーボン (100 mg) を加えて水素雰囲気下、20 時間激しく攪拌した。プラチナ オン スルヒド カーボンをセライトを用いて濾別した後、溶媒を減圧下留去した。得られた反応生成物の二硫化炭素 (30 mL) 溶液に、水酸化カリウム (338 mg) のエタノール (30 mL) 溶液を加え、70℃にて5時間加熱した。溶媒を減圧下留去後、ジエチルエーテルを加え、0.5 N 水酸化カリウム水溶液で pH を 9.0 にあわせて抽出した。分離した水層は再度ジエチルエーテルで洗浄後、1.0 N 塩酸にて pH を 5.0 として酢酸エチルで3回抽出した。酢酸エチル層は無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して標題化合物 (982 mg) を得た。

【0037】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.40 (1H, br), 4.45 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$).

MS (EI): m/z 257 (M^+).

【0038】

(c) 5-クロロ-7-ヒドロキシメチル-2-メルカプトベンゾオキサゾール

5-クロロ-7-エトキシカルボニル-2-メルカプトベンゾオキサゾール (280 mg) をジエチルエーテル (20 mL) に溶解し、リチウムテトラヒドリドボラン (100 mg) を加えて 35°C で2時間攪拌した。反応液にメタノールと1N塩酸を加えて、揮発成分を減圧下留去した。この操作を3回繰り返した。得られた成生物をシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン = 1:20) で精製し、標題の化合物 (163 mg) を得た。

【0039】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.64 (2H, s), 5.53 (1H, br), 7.18 (1H, s), 7.26 (1H, s), 14.0 (1H, br).

MS (EI): m/z 215 (M^+)

【0040】 参考例3

7-アセトアミノ-5-クロロ-2-メルカプトベンゾオキサゾール

(a) 2-アセトアミノ-4-クロロフェノール

2-アセトアミノ-4-クロロフェノール (2.0 g, 14 mmol) の塩化メチレン溶液 (12 mL) に氷冷攪拌下に、トリエチルアミン (3.89 mL) 及び無水酢酸 (1.5 mL) を加えた。30分間攪拌した後、減圧留去により溶媒とトリエチルアミンを留去する。得られた反応混合物をジエチルエーテルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄した。有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、標題の化合物 (2.6 g, 収率100%) を得た。

【0041】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20 (3H, s), 6.81 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 6.95 (1H, dd, $J=8.6, 2.6\text{ Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$).

【0042】

(b) 2-アセトアミノ-4-クロロ-6-ニトロフェノール

2-アセトアミノ-4-クロロフェノール (1.0 g, 5.4 mmol) の無水酢酸 (90 mL) 溶液に氷冷下、70%硝酸 (0.38 mL, $d=1.42$) を攪拌下に加えた。2時間攪拌した後に水 (100 mL) を加え、更に1時間攪拌した。ジエチルエーテルを加えて抽出し、水で2回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n -ヘキサン = 5:1 v/v) にて精製して標題の化合物 (0.38 g, 収率31%) を得た。

【0043】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.28 (3H, s), 7.80 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 8.80 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 10.98 (1H, s).

MS (EI) m/z : 230 (M^+).

【0044】

(c) 7-アセトアミノ-5-クロロ-2-メルカプトベンゾオキサゾール

アルゴン気流下、2-アセトアミノ-4-クロロ-6-ニトロフェノール (100 mg, 0.43 mmol) のエタノール (5 mL) と酢酸エチル (5 mL) の混合溶液にプラチナ オン スルヒド カーボン (0.1 g) を懸濁させる。反応系内を水素ガスに置換した後、24時間激しく攪拌した。プラチナ オン スルヒド カーボンをセライトを用いて濾別した後、溶媒を減圧下留去した。得られた粗生成物をエタノール (5.4 mL) に溶解し、二硫化炭素 (5.4 mL) と水酸化カリウム (0.29 g) を加えて、60℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、揮発成分を減圧留去し、得られた反応混合物を酢酸エチル (10 mL) に溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) と飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、標題の化合

物 (104 mg、収率99%) を得た。

【0045】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.11 (3H, s), 6.87 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$).

MS (EI) m/z : 242 (M^+).

【0046】 参考例4

5-クロロ-7-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゾオキサゾール

ピペラジン (4.3 g、0.05 mol) を5-クロロ-2-メルカプト-7-メチルベンゾオキサゾール (5.0 g、0.25 mol) のトルエン (100 mL) の懸濁液に攪拌下加えた。加熱還流下7時間攪拌し、冷却後、反応液を酢酸エチル (45 mL) と水 (80 mL) の混合物に加えた。5 N塩酸を徐々に加えてpHを7.5とした。分離した有機層を水 (80 mL) で洗浄した後、再び水 (80 mL) を加えて5 N塩酸にてpHを1~1.5とし、分液操作にて有機層を除いた。残った水層は、酢酸エチルを加えた後に5 N水酸化ナトリウム水溶液でpHを8.0として抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して標題の化合物 (4.3 g) を得た。尚、本化合物は酢酸エチル中、4 N塩酸-酢酸エチルで処理することにより5-クロロ-7-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゾオキサゾールの塩酸塩としてもよい。

【0047】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.83 (1H, br), 2.37 (3H, m), 2.99 (4H, m), 3.68 (4H, m), 3.00 (2H, m), 6.81 (1H, $J=1.2\text{ Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$).

MS (EI): m/z 252 (M^++1).

【0048】 実施例1

5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メチルベンゾオキサゾール及びその塩酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩の調製

(a) 5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メチルベンゾオキサゾール

窒素雰囲気下、5-クロロ-2-メルカプト-7-メチルベンゾオキサゾール (70 g、35 mol) のトルエン (1.4 L) の懸濁液に攪拌下、ホモピペラジン (70 g、0.35 mol) を加え、3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチル (0.7 L) と水 (0.7 L) の混合液に投入し、攪拌下 6 N 塩酸 (55 mL) を滴下して pH を 7.5 とした。分離した有機層は水 (1.2 L) にて洗浄した。残った有機層に水 (1.2 L) を加えた後、攪拌下 6 N 塩酸を滴下して pH を 1~1.5 とした。分離した水層に酢酸エチル (1.4 L) を加え、続いて 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (180 mL) を攪拌下加えて pH を 8.0 とした。分離した有機層を水 (1.4 L) にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して標題の化合物を粗生成物 (59 g) として得た。この粗生成物の酢酸エチル (1.2 L) 溶液に活性炭 (1.5 g) を加え、室温で 30 分間攪拌した後、活性炭を濾去し溶媒を減圧下留去した。得られた固体にアセトニトリル (177 mL) を加え 60℃ に加温して攪拌、溶解する。均一になった溶液を 1 時間かけて室温まで放冷し、その後さらに 5℃ まで冷却する。析出した結晶を濾取し 40℃ で減圧下 4 時間乾燥して、標題の化合物 (34 g) を得た。

【0049】

mp: 93-94℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.81 (1H, s), 1.90 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.90 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 3.00 (2H, m), 3.71 (4H, m), 6.70 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$).

元素分析値: 測定値 (%) C, 58.5; H, 6.1; N, 15.7

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{OCl}$ としての計算値 (%) C, 58.7; H, 6.1; N, 15.8

【0050】

(b) 5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メチルベンゾオキサゾール塩酸塩

5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メチルベンゾオキサゾール

(12 g) を酢酸エチル (200 mL) に溶解し、室温にて攪拌しながら 4 N 塩酸-酢酸エチル (16.9 mL) (国産化学社) を滴下する。滴下後、氷冷して 30 分間攪拌し、生じた無色沈殿を濾取した。減圧下、35℃にて 4 時間乾燥して標題の化合物 (14.5 g) を得た。

【0051】

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2.11 (2H, m), 2.16 (3H, s), 3.27 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.88 (2H, m), 6.78 (1H, s), 6.90 (1H, s).

【0052】

(c) 5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メチルベンゾオキサゾール硫酸塩

5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メチルベンゾオキサゾール (2.5 g) の酢酸エチル (75 mL) 溶液に、別途調製した硫酸-メタノール溶液 [95% 硫酸 (0.53 mL) にメタノールを加えて全量を 12.5 mL に調製した] を室温にて攪拌しながら滴下する。滴下後、氷冷して 1 時間攪拌し、生じた無色沈殿を濾取した。減圧下、35℃にて 5 時間乾燥して標題の化合物 (3.3 g) を得た。

【0053】

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2.19 (2H, m), 2.19 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.41 (2H, m), 3.76 (2H, m), 3.98 (2H, m), 6.89 (1H, s), 6.99 (1H, s).

【0054】

(d) 5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メチルベンゾオキサゾールメタンスルホン酸塩

5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メチルベンゾオキサゾール (2.5 g) の酢酸エチル (75 mL) 溶液に、別途調製したメタンスルホン酸-メタノール溶液 [メタンスルホン酸 (0.61 mL) にメタノールを加えて全量を 12.5 mL に調製した] を室温にて攪拌しながら滴下する。滴下後室温にて 1 時間、更に氷冷して 1 時間攪拌し、生じた無色沈殿を濾取した。減圧下、4

0℃にて5時間乾燥して標題の化合物(3.0g)を得た。

【0055】

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2.09 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.66 (3H, m), 3.26 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.82 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.82 (1H, s).

【0056】 実施例2

5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-メトキシベンゾオキサゾール

5-クロロ-2-メルカプト-7-メトキシベンゾオキサゾール(250mg、1.16mmol)とホモピペラジン(232mg)より、実施例1の(a)と同様にして標題の化合物(127mg)を得た。

【0057】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.95 (2H, m), 2.10 (1H, br), 2.92 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.07 (2H, m), 3.0 (2H, m), 3.79 (4H, m), 3.94 (3H, s), 6.58 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

MS (TSP): m/z 282 (M^++1).

【0058】 実施例3

5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-6-メチルベンゾオキサゾール

5-クロロ-2-メルカプト-6-メチルベンゾオキサゾール(200mg、1.16mmol)とホモピペラジン(200mg)より、実施例1の(a)と同様にして標題の化合物(115mg)を得た。

【0059】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.95 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.92 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.07 (2H, m), 3.0 (2H, m), 3.78 (4H, m), 7.10 (1H, s), 7.30 (1H, s).

MS (TSP): m/z 266 (M^++1).

【0060】 実施例4

5-クロロ-7-エチル-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール

5-クロロ-7-エチル-2-メルカプトベンゾオキサゾール (200 mg、1.16 mmol) とホモピペラジン (188 mg) より、実施例1の(a)と同様にして標題の化合物 (177 mg) を得た。

【0061】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.97 (2H, m), 2.10 (1H, br), 2.75 (2H, q, $J=8.4\text{ Hz}$), 2.93 (2H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 3.08 (2H, m), 3.80 (4H, m), 6.81 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$).

【0062】 実施例5

5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)-7-ヒドロキシメチルベンゾオキサゾール

5-クロロ-7-ヒドロキシメチル-6-メチルベンゾオキサゾール (20 mg、0.23 mmol) とホモピペラジン (46 mg) より、実施例1の(a)と同様にして標題の化合物 (177 mg) を得た。

【0063】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.11 (2H, br), 3.22 (2H, br), 3.33 (1H, br), 3.44 (2H, br), 3.77 (2H, m), 3.94 (2H, m), 4.65 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.23 (1H, s), 9.18 (br).

【0064】 実施例6

7-アセトアミノ-5-クロロ-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール

7-アセトアミノ-5-クロロ-2-メルカプトベンゾオキサゾール (292 mg、1.20 mmol) とホモピペラジン (482 mg) より、実施例1の(a)と同様にして標題の化合物 (173 mg、収率46%) を得た。

【0065】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.95 (2H, m), 2.25 (3H, s),

2.93 (2H, t, $J=5.6\text{ Hz}$), 3.07 (2H, m), 3.78 (4H, m), 7.08 (1H, br), 7.71 (1H, br).

MS (EI) m/z : 308 (M^+).

【0066】製剤例1 錠剤の調製

実施例1の化合物の塩酸塩 (3.0 g)、乳糖 (83.0 g)、カルボキシメチルスターチナトリウム (10.0 g) 及びヒドロキシプロピルセルロース (3.0 g) を混合し、精製水 (6.0 g) を加えて混和することで造粒、乾燥、整粒篩過し、得られた顆粒にステアリン酸マグネシウム (1.0 g) を加えて混和した後これを100 mg 打錠することで、1錠当たり3.0 mg の実施例1の化合物の塩酸塩を含有する錠剤を得た。

【0067】製剤例2 顆粒剤の調製

実施例1の化合物の硫酸塩 (5.0 g)、乳糖 (759.5 g)、エリスリトール (200.0 g)、ヒドロキシプロピルセルロース (30.0 g) を混合し、精製水 (70.0 g) を加えて混和することで造粒、乾燥、整粒篩過し、ステアリン酸マグネシウム (5.0 g) 及び香料 (0.5 g) を加えて混和することで、1.0 g 当たり5.0 mg の実施例1の化合物の硫酸塩を含有する顆粒剤を得た。

【0068】製剤例3 注射剤の調製

実施例1の化合物の塩酸塩 (60.0 mg) を日局注射用蒸留水 (90 mL) 中に溶解させ、さらに日局注射用蒸留水を加えて100.0 mL に定容した。得られた溶液を常法により濾過、バイアル充填 (5.0 mL ずつ)、凍結乾燥の各工程を経て密封し、1バイアル当たり3.0 mg の実施例1の化合物の塩酸塩を含有する注射用製剤を得た。本製剤は、用時日局生理食塩液 (5.0 mL) や日局ブドウ糖注射液 (5%、5.0 mL) などに溶解させ、得られた溶液を直接静脈内または皮下等に投与することが可能であり、または、得られた溶液を別途用いる点滴用の注射液内に混合して投与することも可能である。

【0069】製剤例4 坐剤剤の調製

実施例1の化合物のメタンスルホン酸塩 (150.0 mg) を融解させた油脂性坐剤基剤 (ウィテプゾールH15、499.85 g) と熱時混和し、鋳型に充

填 (1.0 g) した後冷却することにより、1 個当たり 3.0 mg の実施例 1 の化合物のメタンスルホン酸塩を含有する坐剤を得た。

【0070】試験例 1 5-HT₃受容体活性作用試験

本発明によるベンゾオキサゾール化合物のうち代表的化合物、特開平 6-345744 号記載の化合物である 2-(1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール (A) 及び特開平 10-29987 号記載の化合物である 5,7-ジメチル-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンゾオキサゾール (B)、5,7-ジメチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゾオキサゾール (C)、5-クロロ-7-メチル-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンゾオキサゾール (D)、5-クロロ-7-メチル-2-(4-メチル-1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール (E) 及び本発明記載の参考例 3 の化合物 5-クロロ-7-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゾオキサゾール (F) のセロトニン 5-HT₃受容体拮抗作用、セロトニン 5-HT₃受容体活性作用を以下の方法により測定し、結果を表 1 に示した。

【0071】

Hartley 系雄性モルモット (500 g~800 g) の回腸より、約 20 mm の縦走筋標本を作成した。マグヌス管内に約 0.5 g の静止張力で懸垂し、等尺性に収縮反応を測定した。予め 0.3 μ M の 5-HT で 1 時間処理を 2 回行い、5-HT₄受容体を脱感作した標本に 0.1~30 μ M の濃度で 5-HT を与えることにより、5-HT₃受容体を介した濃度依存的な収縮反応を観察したところ、10 μ M で最大反応を示した。5-HT₃受容体活性作用の指標である *i. a.* は 5-HT 10 μ M で得られる最大収縮反応を 1 としたときの、各化合物による最大反応の割合で示した。5-HT₃受容体との結合の強さの指標である *pD₂* は化合物の最大収縮反応の 50% を得られる濃度 (モル濃度) の負対数値で表した。また、各化合物の 5-HT₃受容体に対する拮抗作用は、各化合物未処理時の標本に 5-HT 10 μ M を与えることにより得られる収縮に対する、化合物 10 μ M を予め処理した標本に 5-HT 10 μ M を与えることにより得られる収縮の比により、抑制率を求めた。

【0072】

【表1】

表1 5-HT₃受容体活性作用試験

被験化合物	拮抗作用 (10 μ M, %)	活性作用	
		i.a.	pD ₂
実施例1の(a)の化合物	95	0.12	7.48
実施例2の化合物	88	0.36	6.53
実施例3の化合物	88	0.08	6.72
実施例4の化合物	89	0.07	7.75
A	--	0.32	5.77
B	--	0.62	6.32
C	91	0.12	7.15
D	94	0.27	6.79
E	98	0.17	7.67
F	90	0.14	7.56

【0073】試験例2 ラット拘束ストレス下の下痢抑制作用

本発明記載の実施例1の(b)の化合物、特開平10-29987号記載の化合物である5, 7-ジメチル2-(1-ピペラジニル)ベンゾオキサゾール(C)の塩酸塩、5-クロロ-7-メチル-2-(4-メチル-1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール(E)の塩酸塩及びグラニセトロン(G)のラット拘束ストレス下の下痢抑制作用をC. L. Williamsらの方法[GASTRO ENTEROLOGY, 94, 611-621 (1988)]にしたがって以下の様により測定し、非線形最小2乗法により解析した。その結果を表2に示した。

【0074】

Wistar系8週齢のオスラットを試験前日の夕刻より絶食させた。各被験化合物を経口投与し、30分後にラットの四肢をワイヤーで縛り拘束した。ラットは白色シート上、蛍光灯の下、個別ゲージに3時間放置し、肛門付近の毛が便で汚れているか便の性状が形状を保っていない場合を下痢と判定した。試験は1群8匹で実施した。

【0075】

【表2】

表2 ラット拘束ストレス下の下痢抑制作用

被験化合物	ED ₅₀ 値 (mg/kg)
実施例1の(b)の化合物	0.00025
Cの塩酸塩	0.0272
Eの塩酸塩	0.0041
G	0.025

【0076】試験例3 正常マウスの大腸輸送能に及ぼす影響

本発明記載の実施例1の(b)の化合物、特開平10-29987号記載の化合物である5,7-ジメチル2-(1-ピペラジニル)ベンゾオキサゾール(C)の塩酸塩、5-クロロ-7-メチル-2-(4-メチル-1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール(E)の塩酸塩及びグラニセトロン(G)の正常マウスの大腸輸送能に及ぼす影響を以下のPendleton, R. G.らの方法[Drug Dev. Res., 9, 241-247, (1986)]にしたがって測定し、その結果を表3に示した。

【0077】

約4時間絶食下ddY系5~7週齢の雄性マウスに被験化合物を経口投与し、30分後に肛門より3cmの結腸内に直径約3mmのガラスビーズ1個を挿入した。ガラスビーズ挿入後、肛門より排出されるまでの時間(秒)を測定し、大腸輸送能の指標とした。試験は1群9~11匹で行い、全て無麻酔下で実施した。

【0078】

【表3】

表3 正常マウスの大腸輸送能に及ぼす影響

被験化合物	投与量 (mg/kg)			
	0	3	10	30
実施例1の(b)の化合物	199.18	218.39	313.60	239.11
Cの塩酸塩	225.87	234.01	251.00	357.08
Eの塩酸塩	225.87	271.91	318.95	248.56
G	199.18	206.44	258.47	475.93

【0079】試験例4 in vitro系でのヒト肝における代謝活性試験

本発明記載の実施例1の(b)の化合物、特開平10-29987号記載の化

合物である5, 7-ジメチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゾオキサゾール(C)の塩酸塩、5-クロロ-7-メチル-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンゾオキサゾール(D)の塩酸塩、5-クロロ-7-メチル-2-(4-メチル-1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール(E)の塩酸塩のヒト肝における代謝活性を下記のようにヒトS9画分を用いた*in vitro*系試験により測定した。その結果を表4に示した。

【0080】

ヒト肝S9画分を用いた*in vitro*系では、次に示すNADPH産生系存在下で実施した。すなわち、各成分の最終濃度を調整(当該化合物 $50\mu\text{mol/L}$ 、 $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 6mmol/L 、 $\beta\text{-NADP}^+$ 1mmol/L 、*glucose-6-phosphate* (G-6-P) 10mmol/L 、G-6-P dehydrogenase 0.7U/mL 、potassium phosphate (pH7.4) 100mmol/L 、EDTANa₂ 0.1mmol/L 及びヒト肝S9 1mg/mL)した全量 $125\mu\text{L}$ の反応混液を作製し、これを 37°C にて15分間インキュベーションした後、内部標準物質を含むN, N-Dimethylformamide $125\mu\text{L}$ を加え反応を停止させた。遠心分離($2,000\times g$ 、10分)した後、上清をHPLCに供し未変化体濃度を測定した。なお代謝速度は、未変化体濃度より消失量を求め、単位タンパク量当たりの活性として示した。尚、実施例1の化合物と化合物C及びEを測定する際には化合物Dを内部標準物質として用いた。化合物D測定する際には、特開平10-29987号記載の化合物である5, 7-ジクロロ-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンゾオキサゾールを内部標準物質とした。

【0081】

【表4】

表4 *in vitro*系でのヒト肝における代謝活性試験

被験化合物	代謝活性 ¹⁾
実施例1の(b)の化合物	N.D. ²⁾
Cの塩酸塩	0.06
Dの塩酸塩	0.87
Eの塩酸塩	0.50

1) 単位 : mmol/min/mg protein

2) N.D. は、インキュベーションの前後で試料中の被験化合物の濃度に変化がなかったことを示す。

【0082】試験例5 復帰突然変異試験

本発明記載の実施例1の(b)の化合物、特開平10-29987号記載の化合物である5, 7-ジメチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゾオキサゾール(C)の塩酸塩、5-クロロ-7-メチル-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)ベンゾオキサゾール(D)の塩酸塩、5-クロロ-7-メチル-2-(4-メチル-1-ホモピペラジニル)ベンゾオキサゾール(E)の塩酸塩及び本発明記載の参考例4の化合物5-クロロ-7-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゾオキサゾール(F)の塩酸塩について、ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENTのガイドライン471に引用されているT. MATSUSIMAらの方法[Noropoth K. H. 著(Springer, Berlin-Heidelberg-New York), 1980年“Short-Term Test Systems For Detecting Carcinogens” pp. 273-285]に記載の方法により復帰突然変異原性試験を実施した。

【0083】

その結果、本発明記載の実施例1の(b)の化合物及び化合物(C)の塩酸塩、(D)の塩酸塩及び(E)の塩酸塩の復帰突然変異原性は陰性と判定された。化合物(F)の塩酸塩の復帰突然変異原性は陽性と判定された。

【0084】

【発明の効果】

本発明によるベンゾオキサゾール誘導体は、強い5-HT₃受容体拮抗作用と

5-HT₃受容体活性作用を併せ持つ5-HT₃受容体部分活性作用薬であり（試験例1参照）、拘束ストレスにより誘発された下痢に対して強い抑制効果を示した（試験例2参照）。加えて、本発明化合物は正常マウスの大腸輸送能に影響を及ぼすことがない（試験例3参照）。また、本発明化合物はヒト肝における代謝を受け難く（試験例4参照）、さらに復帰突然変異性も低い（試験例5参照）。

【0085】

以上の事実より、本発明化合物を有効成分とする5-HT₃受容体部分活性作用薬は過敏性腸症候群、消化管機能障害もしくは下痢の予防または治療薬として有用である。

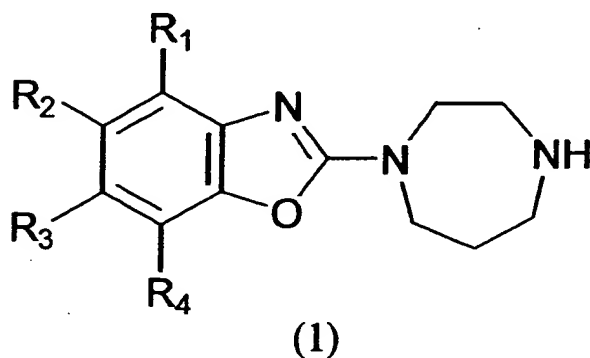
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】セロトニン 5-HT₃ 受容体部分活性作用を有する医薬組成物、特に副作用として便秘が生じない過敏性腸症候群あるいは消化管機能障害の予防および治療薬を見出すこと。

【解決手段】本発明は、一般式 (1)

【化 1】



〔式中、R₁～R₄は同一あるいは異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子等、R₁～R₄のいずれか2つの基が互いに結合して環状構造をとってもよく、炭素原子のみ、あるいは炭素原子とヘテロ原子1～2つからなる4～6員環を示し、さらにはR₁～R₄によって環を構成する部分のうちの炭素のひとつが酸化されているカルボニル基を示してもよい。(ただし、R₁～R₄のすべてが水素原子で表される化合物は除く。)〕で表されるベンゾオキサゾール誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその溶媒和物を有効成分とする医薬組成物を提供する。

【書類名】
【訂正書類】

職権訂正データ
特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

申請人

【識別番号】

000006091

【住所又は居所】

東京都中央区京橋2丁目4番16号

【氏名又は名称】

明治製菓株式会社

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000006091]

1. 変更年月日 1990年 8月 3日
[変更理由] 新規登録
住 所 東京都中央区京橋2丁目4番16号
氏 名 明治製菓株式会社